Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München.
Direktor: Professor Dr. Stepp.

Über Erfahrungen mit der Depot-Insulin-Behandlung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Kramer

aus München.

München 1939.

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Dr. med. habil. B ö g e r.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 30. März 1939.

Meinen lieben Eltern!

Über Erfahrungen mit der Depot-Insulin Behandlung.

Die Ursachen des Diabetes mellitus lagen bis zu den experimentellen Arbeiten von Mehring und Minkowski vollkommen im Dunkeln. Erst als diesen beiden Forschern bei ihren experimentellen Arbeiten an der Naunyn'schen Klinik in Straßburg der Nachweis gelang, daß durch die totale Entfernung der Bauchspeicheldrüse beim Hunde echte zum Tode führende Zuckerharnruhr auftrat, kam eine Aufhellung in diese bis dahin so unklare Erkrankung. Es war selbstverständlich, daß bald darauf von den verschiedensten Seiten angenommen wurde, daß das Fehlen eines bestimmten Stoffes, der in der genannten Drüse erzeugt wurde, die Störung im Zuckerhaushalt auslöste und es wurde, nachdem Schultze und Scobolew nach Unterbindung der Pankreasausführungsgänge eine Atrophie des drüsigen, nicht aber des insulären Anteils des Pankreas beobachtet hatten, immer wieder der Gedanke ausgesprochen, daß es sich um ein Inkret der Langerhans'schen Inseln handeln müsse. Lange Zeit jedoch blieben die Versuche vergeblich, diesen Stoff rein darzustellen. Heute wissen wir, daß die vielen seinerzeitigen Mißerfolge ihren Grund in der ungenügenden Trennung der fermentativen Säfte des Pankreas von dem Inkret der Langerhans'schen Inseln hatten, da das letztere hiervon zersetzt wurde. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß bereits 1908 der Deutsche Zuelzer einen wirksamen Preßsaft des Pankreas, den er durch Alkoholfällung enteiweißte, herstellte. Da seinerzeit bei der Anwendung dieses Preßsaftes unangenehme Nebenwirkungen auftraten, die wir heute wohl als hypoglykämische Reaktionen, — infolge der damals schwierigen Dosierungsmöglichkeit —, auffassen müssen, setzte Zuelzer seine Bemühungen damals leider nicht fort. Es gelang dann erst wieder den kanadischen Forschern Banting und Best im Jahre 1923 ein brauchbares Präparat herzustellen, dem sie den Namen „Insulin" gaben. Das Insulin wurde bald auf breitester

Basis hergestellt und in seiner Anwendung so allgemein, daß rasch eine große Summe von Erfahrungen zur Verfügung standen. Der Nutzen seiner Anwendung beim Coma diabeticum war und ist am eindrucksvollsten. Auf die vielen sonstigen therapeutischen Möglichkeiten kann hier nicht weiter eingegangen werden. Die Anwendung des Insulins beim Diabetiker zeigte bald folgende Grundrichtlinien: 1) Der leichte Diabetes braucht im allgemeinen keine laufenden Insulininjektionen, sondern lediglich diabetische Einstellung. 2) Der mittlere Diabetes benötigt mehrmalige tägliche Injektionen und diabetische Einstellung. 3) Der schwere Diabetes benötigt ebenfalls mehrmals tägliche Injektionen, jedoch mit höherer Dosierung und ebenfalls strengster Diät. 4) Beim Coma diabeticum muß man außerordentlich hohe Dosen Insulin intravenös und subcutan verabreichen, um einen Erfolg zu erzielen.

Aus den vorgenannten Grundrichtlinien heraus ergeben sich auch die mit seiner Anwendung verknüpften Besonderheiten, das heißt, die mehrmalige tägliche Einspritzung unter die Haut, die insbesondere beim schweren Diabetes fortlaufend erfolgen und an bestimmte Zeiten gebunden sein muß. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, ein peroral wirksames Insulin herzustellen. Wir können jedoch heute sagen, daß die Aussichten hierfür wenig günstig sind, da der Eiweißcharakter des Insulins immer ein angreifbarer Punkt für die Verdauungssäfte bleiben wird. Die Forschung richtete sich nach Erkenntnis dieser Dinge darauf — wenn schon ein peroral wirksamer Stoff nicht gefunden werden konnte, — wenigstens die Zahl der Injektionen herabzusetzen, indem ein Insulin mit verzögerter Wirkung verwendet werden sollte. Die erste Darstellung eines solchen Insulin gelang im Jahre 1935 Hagedorn, Jensen, Karup und Wodstrup Nielsen. Sie fügten eine basische, aus Fischsperma gewonnene Eiweißart, Protamin, zum Insulin hinzu, und dieses Präparat zeigte bei der Anwendung eine viel protahiertere Wirkung als das gewöhnliche Insulin. Scott und Fisher entdeckten bald darauf, daß die Beifügung von Zink zum Insulin beziehungsweise zum Protamin-Insulin eine noch weitgehendere Verzögerung des Wirkungsablaufes hervorruft. Ihre erfolgreichen Versuche gingen von der Feststellung aus, daß im Pankreas an sich auffallend große Zinkmengen nachweisbar sind.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse und Erfahrungen werden heute Präparate hergestellt, die eine protahierte und gleichmäßige Wirkung erzielen sollen. Ein Präparat, dem etwa folgende Verhältniszahlen zugrunde liegen: 40 Insulin Einheiten, 0,5 mg Protamin und 0,08 mg Zink, stellt das „P. Z. Insulin Degewop" dar, mit dem die nachstehend genannten und kritisch ausgewerteten Erfahrungen gemacht wurden. Es sei der Vollständigkeit halber noch darauf hingewiesen, daß das Depot-Insulin der Firma Degewop im Gegensatz zu gewöhnlichem Insulin, das eine saure und klare Lösung darstellt, eine neutrale und milchigtrübe Suspension ist. Aus diesem Grunde ist es auch notwendig, das Präparat vor der Anwendung zu schütteln, damit der während des Stehens gesunkene suspendierte Stoff wieder gleichmäßig verteilt wird. Es ist dies eine wichtige Besonderheit sämtlicher Depotinsuline gegenüber den gewöhnlichen Insulinen.

Wenngleich die im Verlauf dieser Arbeit genannten Erfahrungen mit dem Degewop Depotinsulin gemacht wurden, so seien der Vollständigkeit halber auch die Herstellungsbesonderheiten der Depoinsuline „Bayer, „Brunnengräber", „Fresenius" und „Novo" erwähnt.

„Bayer" verwendet weder Protamin noch sonst ein Eiweiß zur Protrahierung der Insulinwirkung, auch wird kein Zink beigefügt. Durch Zusatz von dem schon länger therapeutisch, allerdings zu anderen Zwecken, verwendeten Surfen soll die gewünschte Protrahierung eintreten. Surfen ist Bis-2-methyl-4-aminochinollyl-6-carbamid-HCl; es handelt sich also um einen hochmolekularen Kohlenwasserstoff. Auch hier tritt eine Suspension auf, so daß ebenfalls ein Schütteln vor Gebrauch stattfinden muß. Es ist hierbei darauf hinzuweisen, daß nach den Angaben der Firma „Bayer" eine morgendliche und abendliche Injektion stattfinden soll. Umber gibt das Depotinsulin „Bayer" bei leichten und mittelschweren Fällen, aber nur einmal in 24 Stunden und zwar morgens.

Die Erreichung einer Wirkungsverzögerung auf einer anderen Basis wird in dem Depotinsulin „Brunnengräber" durch Zusatz von Hypophysenhinterlappenextrakt versucht. Im Gegensatz zu den vorgenannten handelt es sich beim Depotinsulin „Brunnengräber" um

eine wasserklare Lösung. Allerdings ist dieses, „Deposulin" genannte Präparat, von Bansi nicht günstig beurteilt worden.

Fresenius, Homburg, benützt, um eine protrahierte Wirkung zu erzielen, ebenfalls eine Insulin-Protamin-Verbindung, dem er Zink in einer suspendierten Lösung beifügt.

Auch das Depotinsulin „Novo" stellt eine trübe Injektionsflüssigkeit dar, die in der Hauptsache aus Insulin und beigegebenem Protamin und Zink besteht. Frey, Wien, sowie Kestermann und Sleiing, Marburg, haben über ihre Versuche mit „Novo" günstig geurteilt.

Nach diesem kurzen Überblick über die wichtigsten der zur Zeit im Handel befindlichen Insuline mit protrahiertem Wirkungscharakter sollen nun an Hand einer Anzahl von Fällen die Erfahrungen, die während des vergangenen Jahres an der I. Medizinischen Klinik der Universität München bei der Verwendung des Depotinsulins (wobei wie bereits erwähnt das P.Z.-Insulin Degewop benutzt wurde) gemacht wurden, mitgeteilt werden. Wir legten uns zunächst einmal folgende Fragen zur Prüfung vor:

1. Welche Fälle eignen sich überhaupt für die Depotinsulineinstellung?
2. Tritt durch die Einstellung und Weiterbehandlung mit Depotinsulin eine Verschlechterung oder Verbesserung der Toleranzgrenze für Kohlehydrate ein, oder bleibt diese gleich?
3. Wie soll die Einstellung der Patienten auf Depotinsulin erfolgen, das heißt, soll man nach alter Erfahrung zuerst eine diätetische Einstellung mit gleichzeitiger oder wenn nötig anschließender Insulin- (wenn nur Insulin genannt wird, so ist darunter das bisherige gewöhnliche Insulin zu verstehen) -Einstellung vornehmen und dann erst bei gleichbleibender Nahrungs- und Kohlehydratmenge mit Depotinsulin weiterbehandeln?
4. Ist es zweckmäßig auch unter Umständen eine Glycosurie in Kauf zu nehmen, um dabei eine Nivellierung der Blutzuckerwerte zu erreichen oder soll eine solche Glycosurie unter allen Umständen vermieden werden?
5. Wie sind im Gegensatz zur Diabetesbehandlung mit Insulin bei der Verwendung von Depotinsulin die Kohlehydrate während

der verschiedenen Tagesmahlzeiten zu verteilen um weder hypo- noch hyperglykämische Reaktionen auszulösen?

6. Erlaubt die Behandlung mit Depotinsulin eine freiere Kost, ohne daß dabei schwere Reaktionen oder sonstige pathologische Zustände auftreten?

7. Ist die Einstellung auf Depotinsulin nur in der Klinik durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen?

8. Behält ein in der Klinik mit Depotinsulin auf einen gleichmäßigen Blutzuckerspiegel eingestellter Patient diesen auch bei, wenn er nach Verlassen des Krankenhauses körperliche Arbeit leistet und dadurch einen stärkeren Kohlehydratverbrauch aufweist? Oder ist in der Depot-Insulinmenge eine Änderung zu treffen?

Der Klärung dieser Fragen sollten unsere Untersuchungen gelten, über die zweckmäßiger Weise zunächst an Hand der Krankengeschichten (die ich auszugsweise wiedergebe), der an der Klinik mit P.Z.-Insulin behandelten Diabetiker, berichtet werden soll. Es sei dabei bemerkt, daß ein Teil der Kranken zur richtigen Depotinsulineinstellung länger als sonst üblich in stationärer Behandlung gehalten werden mußte.

Fall 1. W. M. weiblich, 34 J. (Kr.Gesch. I/4016/38.)

Leichter Diabetes mit hypophysärer Fettsucht und Messenterialdrüsen-Tbc. Patientin kam 1929 zum 1. Male wegen Adipositas (hypophysär bedingt) in unsere Klinik. Seinerzeit kein Sacch. im Harn. Erst 1934 zum 1. Male im Harn Sacch. nachweisbar; damals wurde sie durch den Exitus eines Bruders (Coma diabeticum) und eigene große Müdigkeit veranlaßt, sich zur Untersuchung bei uns einzufinden. Der Blutzucker bewegte sich seinerzeit zwischen 115mg% und 267mg%. Nach Einstellung kein Saccharum im Harn mehr, ebenso weder vor noch nachher Aceton oder Acetessigsäure nachweisbar. Seitdem öfters kurzfristige stationäre Behandlung und Einstellung. Am 1. November 1938 erneute Aufnahme wegen eines in unserem Ambulatorium festgestellten Nüchternblützuckerwertes von 316 mg%. Am 2. November schied sie bei einer Urinmenge von 1400 ccm 56 gr Sacch. aus (4%). Einstellung vorerst mit Hafertagen und dann wegen der Adipositas beschränkte Kalorienzahl (800 Kal.), die 50 gr Kohlehydrate enthielten. Wir gaben zunächst

15 E. Insulin pro Tag auf 3 Injektionen verteilt. Zuckerwerte im Blut schwankend zwischen 135 mg% und 195 mg%. Umstellung auf Depotinsulin: 10 E. in einer Injektion morgens 9 Uhr. Die Blutzuckerwerte bewegten sich dabei zwischen 127 mg% und 172 mg%, meistens waren sie jedoch um 130 mg%. Im Harn war nur ganz selten Saccharum nachzuweisen. Bemerkt sei noch, daß wir um bessere und genauere Eindrücke von beiden Insulinen zu bekommen, die Blutzucker vor und auch nach der Umstellung täglich dreimal kontrollierten. Bei dieser Patientin betrug das Verhältnis Einfachinsulin zu Depotinsulin 15 zu 10. Bis zur Nivellierung (vom Tage der Umstellung auf Depotinsulin) waren 5 Tage notwendig.

Fall 2. B. M. 56 Jahre (Kr.Gesch. I/3432/38).

Patientin kam im September 1938, anschließend an eine ärztliche Untersuchung in einem sudetendeutschen Flüchtlingslager in unsere stationäre Behandlung. Nüchternblutzuckerwert von 409 mg%. Die Zuckerausscheidung im Harn betrug ca. 30 gr durchschnittlich pro die. Ausgedehnte Abscesse in der Bauchwand. Behandlung mit Hafertagen und intravenösen und subcutanen Insulingaben. Der Blutzucker bewegte sich bei folgender Kost: 500 gr Gemüse, 100 gr Brot, 40 gr Hafer, 125 gr Milch, 100 gr Fleisch, 2 Eier, 50 gr Butter und 150 gr Rotwein mit Eidotter, das sind insgesamt 1440 Kal. bei 62,5 kg Körpergewicht (die Kohlehydratmenge betrug hierbei 110 gr) und einer dreimaligen Insulininjektion von jeweils 15 E. zwischen 207 mg% und 87 mg%. Glycosurie war nicht von Bedeutung. Nach einer Zugabe von 40 gr Brot mußte die Insulinmenge auf insgesamt 70 E. erhöht werden, um eine Nivellierung der Blutzuckerkurve zu erreichen. Nach 4 Wochen, während der wir täglich dreimal den Blutzucker und auch Sacch. im Urin in 3 Portionen untersuchten, Umstellung auf Depotinsulin: Morgens 9 Uhr 45 E. in einer Injektion. Blutzuckerkurve bewegt sich bei dreimaligen täglichen Proben in normalen und gegenüber der Insulinanwendung in konstanteren Werten (85 mg% bis 170 mg%). Keine Glycosurie. Wegen zweimaliger hypoglykämischer Reaktionen, die morgens zwischen 4 und 5 Uhr auftraten und sich vor allem in starkem Zittern und Schwitzen äußerten, Herabsetzung der Depotinsulinmenge auf 40 E. Im ganzen gaben wir der Patientin 160 gr Kohlehydrate, insgesamt

28 Kal. pro kg Körpergewicht. Im Harn zeitweise Nachtrommer. Während der stationären Behandlung völliges Abheilen der Abscesse, kein neues Auftreten von Infiltrationen in dem früher stark befallenen Gebiet. Patientin konnte mit der oben angegebenen Nahrungs- bezw. Kohlehydratmenge und einer Einstellung auf 40 E. Depotinsulin nach Hause entlassen werden. Außer den zwei genannten hypoglykämischen Reaktionen keinerlei sonstige pathologische Erscheinungen. 6 Wochen nach der Entlassung haben wir erfahren, daß sich die Patientin bei der oben angegebenen Kost und Depotinsulineinstellung wohl fühlt, obwohl sie zu Hause wieder starke Arbeit leistet. Die von ihrem Hausarzt vorgenommenen Urin- und Blutzuckerbestimmungen ergaben normale Werte.

Fall 3. F. W. weiblich, 30 Jahre (Kr.Gesch. I/6173/38).

Bei dieser Patientin handelt es sich um eine kleine schmächtige Frau, bei der anläßlich einer Gravidität erstmalig eine Glycosurie festgestellt wurde. Nach der Geburt (das Kind kam tot zur Welt) Behandlung ihres in unserer Klinik erstmalig vor etwa 3 Jahren festgestellten Diabetes. Seitdem kommt sie regelmäßig zweimal im Jahre zur stationären Behandlung, um sich einstellen zu lassen. Bei einer Nahrung von 800 gr Gemüse, 150 gr Brot, 80 gr Hafer, 125 gr Milch, 450 gr Obst, 150 gr Fleisch, 2 Eier, 50 gr Butter (248 gr Kohlehydrate enthaltend), bei 55,2 kg Körpergewicht also 30,7 Kal. je kg. Patientin bekam auf 3 Injektionen verteilt insgesamt 60 E. Insulin täglich. Der Blutzucker bewegt sich hierbei um 250 mg%. Bei der Umstellung auf Depotinsulin in derselben Einheitenmenge sinkt der Blutzucker sofort auf 189 mg%. Da der Blutzucker am nächsten Morgen bereits auf 76 mg% abgesunken ist, werden 10 E. Depotinsulin weniger gegeben, also 50 E. Auch jetzt bleiben die Nüchternwerte des Blutzuckers weiter sehr niedrig und da Patientin sich des Morgens nie wohl fühlt, bekommt sie am 5. Tage nach der Umstellung nur mehr 45 E. Eine angelegte Blutzuckertageskurve zeigt deutlich, daß das Depotinsulin nachts noch besonders stark wirkt, weshalb wir der Patientin abends eine kleine Kohlehydrat-Zulage verabreichten in Form einer halben Semmel (20 gr = 15 KH). Bei der Patientin bestanden als Komplikationen starke Metrorhagien. Wir mußten im weiteren Krankheitsverlauf die Depotinsulinmenge

nochmals um 5 E. verringern. Nach dieser neuerlichen Reduktion steigt nun aber sofort der nächste Nüchternblutzuckerwert auf 231 mg%. Es tritt ferner eine Harnzuckerausscheidung von 25,4 gr auf. Trotz Heraufsetzung auf 50 E. Depotinsulin scheidet sie weiter Zucker im Harn aus. Blutzuckerwerte bleiben leicht über der Norm, kehren aber nach einigen Tagen auf normale Werte zurück. Aufregungen und Diätfehler lassen noch öfters die Blutzuckerwerte in die Höhe schnellen, jedoch tritt dann doch immer wieder zeitweise Nivellierung auf normale Werte ein. Obwohl die Patientin wegen wiederholter Diätfehler eigenmächtiger Art entlassen werden mußte und so die Beobachtungen nicht fortgeführt und nicht voll ausgewertet werden können, kann man aus dem Befinden der Patientin und den Blut- und Urinzuckerkurven feststellen, daß eine Tendenz bei der Verwendung des P.Z. Insulins zur Nivellierung der Werte unverkennbar ist. Während der anschließenden ambulanten Überwachung hält sich auch der Nüchternblutzucker auf einem konstanten, wenn auch erhöhten Niveau, wobei keinerlei Unbehagen bei der Patientin auftritt, die draußen sicherlich die vorgeschriebene Diät nicht streng einhalten wird.

Fall 4. W. R. weiblich, 56 Jahre (Kr.Gesch. I/5993/38).

Patientin in mäßigem Allgemeinzustand bemerkt, daß es ihr beim Treppensteigen jeweils schlecht wird, und daß sie des Tags über sehr viel schwitzt. Weiter zur selben Zeit starke Kiefereiterungen. Der aufgesuchte Arzt stellte im März 1938 Diabetes fest. Eintritt in unsere Klinik zur Einstellung. Hier werden 350 gr Brot, 250 gr Milch, 200 gr Fleisch, 2 Eier, 30 gr Butter gegeben, dazu dreimal täglich je 10 E. Insulin. Zuckerwerte im Blut zwischen 238 mg% und 185 mg% schwankend. Umstellung auf eine einmalige Injektion von 20 E. Depotinsulin bei gleichbleibender Nahrungsmenge. Das Depotinsulin wird gut vertragen, Tagesprofil der Blutzuckerwerte und Blutzuckerwerte selbst über längere Zeit beobachtet, bleiben die gleichen.

Fall 5. M. L. männlich, 47 J., Metzger (Kr.Gesch. I/3502/38).

Vor 3 Wochen wegen Magen-Darmbeschwerden in ärztliche Behandlung. Dabei Feststellung eines Diabetes. Seit über 1 Jahr sehr

müde, durstig und unlustig. Patient kommt mit einem Nüchternblutzuckerwert von 310 mg% in unsere Klinik. Einstellung auf 500 gr Gemüse, 100 gr Brot, 150 gr Fleisch, 2 Eier, 100 gr Käse, 50 gr Butter, 500 gr Bouillon, 1880 Kal., insgesamt 78 gr Kohlehydrate enthaltend, mit zweimal täglich 10 E. Insulin (morgens und abends). Die Nüchternblutzuckerwerte bewegen sich zwischen 195 mg% und 152 mg%. Patient wird nun bei gleichbleibender Kost auf Depotinsulin umgestellt. Anfangs, d. h. in den ersten zwei Tagen, bewegen sich die Blutzuckerwerte weiter um 180 mg%, sinken aber bald zu normalen Werten herab. Eine Glycosurie war nach der Einstellung weder bei gewöhnlichem noch bei Depotinsulin vorhanden. Patient fühlt sich bei der letzten Einstellung mit Depotinsulin wohl und verläßt nach 4 Wochen Krankenhausaufenthalt völlig beschwerdefrei unsere Klinik. Bei diesem Patienten war auch festzustellen, daß bei der Umstellung auf Depotinsulin in den ersten Tagen größere Schwankungen in den Blutzuckerwerten auftraten, die dann aber nach 3 Tagen völlig schwanden.

Fall 6. G. Sch., männlich, 46 J., Landwirt (Kr.Gesch I/1884/38).

Patient bemerkte im Frühjahr 1938, daß seine Zähne durch Eiterbildung locker wurden. Der Hausarzt stellte Diabetes mellitus fest. Bei der ersten Klinikeinweisung im Frühjahr Nüchternblutzuckerwert von 238 mg% und Urinzucker von 0,1% bei sehr geringen Urinmengen. Patient wird nun bei uns zunächst diätetisch eingestellt und bekommt in drei Injektionen 45 E. Insulin bei einer Gesamtkohlehydratmenge von 125 gr. Bei der seinerzeitigen Entlassung Blutzucker zwischen 150 mg% und 250 mg% bei einer mäßigen Glycosurie. Vier Wochen später kommt der Kranke wegen eines Pleuraempyems erneut in unsere Behandlung. Blutzucker zwischen 159 mg% und 288 mg% schwankend. Nach Ausführung der Rippenresektion Zurückverlegung aus der chirurgischen Klinik. Es wird die alte Diät belassen, Patient benötigt jetzt jedoch 60 E. Insulin. Der Blutzucker bewegt sich während der dreimal täglichen Bestimmung zwischen 218 mg% und 126 mg%. Einmal trat eine Hypoglykämie auf. Patient wird dann auf 30 E. Depotinsulin bei einmal täglicher Injektion umgestellt. Es tritt wohl eine unbedeutende Glycosurie auf, aber die Blutzuckerwerte halten sich konstant

zwischen 230 mg% und 190 mg%. Bei gutem Allgemeinbefinden kann der Kranke 4 Tage nach der Umstellung auf Depotinsulin entlassen werden.

Fall 8. H. A., männl., 46 Jahre, Beamter (Kr.Gesch. I/4186/38).

Seit 1928 „zuckerkrank". Patient wurde beim letzten Klinikaufenthalt auf 50 E. Insulin eingestellt. Befindet sich dabei wohl. Kommt nun mit dem Wunsche, sich auf Depotinsulin umstellen zu lassen, erneut in die Klinik. Blutzuckerwert 386 mg% bei der Aufnahme, im 24-Stunden-Harn 25 g Zucker, Aceton im Harn dauernd positiv. Bekommt zunächst 45 E. Insulin, die jedoch auf 60 E. täglich in 3 Injektionen gesteigert werden müssen. Dabei noch Blutzuckerwerte um 300 mg%, bei einer gleichbleibenden Diät von 500 g Gemüse, 160 g Brot, 100 g Milch, 150 g Fleisch, 2 Eier, 40 g Käse, 70 g Butter und 500 g Bouillon. Umstellung auf 50 E. Depotinsulin. Dabei nur unbedeutende Glycosurie, aber Aceton im Harn negativ. Der Nüchternblutzucker bewegt sich zwischen 200 mg% und 260 mg%. Subjektiv völliges Wohlbefinden.

Fall 9. E. A., weiblich, 27 Jahre (Krankengeschichte I/80/38).

Patientin in stark reduziertem Körperzustand. In der Ausatmungsluft Acetongeruch, zeitweilig Bewußtsein getrübt, wird wegen Prae-Coma diabeticum eingewiesen. Bei der Einlieferung Nüchternblutzuckerwert von 450 mg% und 34 g Zuckerausscheidung pro die, Aceton und Acetessigsäure im Harn positiv. Pat. bekommt zunächst 130 E. Insulin, als Nahrung nur Hafer. Nach 10 Tagen benötigt sie immer noch 85 E. Insulin in 24 Stunden. Dabei ist der Harn frei von Aceton, enthält aber 13,2 g Zucker in der 24-Stundenportion. Nüchternblutzucker beträgt jetzt 220 mg% bei einer Nahrungsmenge von 800 g Gemüsen, 120 g Brot, 125 g Milch, 100 g Fleisch, 1 Ei, 50 g Butter, 150 g Hafer, das sind 192 g Kohlehydrate enthaltend und 31,7 Kalorien pro kg Körpergewicht entfallend. 14 Tage später befindet sich die Patientin bereits sehr wohl. Blutzucker zwischen 160 mg% und 300 mg% variierend. Wegen der starken Schwankungen wird statt Degewop-einfach-Insulin die gleiche Menge Schering-einfach-Insulin 7 Tage lang gegeben, jedoch bleibt die Variationsbreite dieselbe. 3 Wochen später wird Patientin bei

gleichbleibender Nahrungsmenge auf 50 E. Depotinsulin umgestellt. Der Nüchternblutzucker sinkt anfangs auf 116 mg%, dann weiter auf 100 mg%. Keine Glycosurie, kein Aceton. Einmal tritt eine unbedeutende hypoglykämische Reaktion auf, die auf eine Zuckergabe von einem ¼ Stück verschwindet. Dann Verringerung auf 40 E. PZ-Insulin, anschließend Zuckerausscheidung von 10,7 g im Tagesurin. Darauf wird die PZ-Insulinmenge wieder auf 45 E. erhöht, wobei noch 7,16 g Zucker im 24-Stundenharn ausgeschieden werden und sich der Blutzucker um 130 mg% bewegt. Dabei allgemeines Wohlbefinden. Gute Konstanz der Blutzuckerwerte innerhalb von 24 Stunden.

Fall 10. R. R., Gastwirtswitwe, 64 Jahre (Kr.Gesch. I/173/38).

Patientin steht seit 3 Jahren in regelmäßigen Abständen wegen ihres Diabetes mellitus in stationärer Behandlung. Neben dem Diabetes besteht eine Hypothyreose und Allgemeinsklerose. Bei der diesmaligen Aufnahme in die Klinik Nüchternblutzucker von 478 mg%. Es werden 50 E. Insulin (in 3 gleichen Portionen) bei einer Kohlehydratmenge von 65 g gegeben. Der Nüchternblutzuckerwert sinkt nach einigen Tagen auf 300 mg% mit Schwankungen bis auf 250 mg%. Patientin wird nun sehr bald auf die von ihr als ausreichend bezeichnete und gut verträgliche Nahrungsmenge von 600 g Gemüse, 120 g Brot, 150 g Hafer, 125 g Milch, 100 g Fleisch, 1 Ei, 50 g Butter, dem entsprechen insgesamt 208 g KH, wobei insgesamt 20,3 Kal. pro kg Körpergewicht entfallen, hierbei benötigt sie 55 E. Insulin. Der Blutzucker schwankt immer noch zwischen 300 mg% und 186 mg%, es besteht stets noch Glycosurie; dabei tritt einmal eine hypoglykämische Reaktion auf. 20 Tage nach der Aufnahme erfolgt bei uns die Umstellung auf 50 E. Depotinsulin bei der oben angegebenen Nahrungsmenge; dabei Blutzuckerschwankungen zwischen 300 mg% und 117 mg%. Eine pathologische Reaktion konnte nicht beobachtet werden. Eine Glykosurie von ca. 30 g im 24 Stundenharn tritt auch bei einer Depotinsulinvermehrung auf 55 E. nicht zurück. (Wahrscheinlich beachtet die Patientin die vorgeschriebene Diät nicht!) Bei der Entlassung beträgt der Durchschnittsblutzuckerwert 280 mg% bei der schon angegebenen Nahrungsmenge und 45 E. Depotinsulin. Es besteht dabei zwar ein gutes Allgemeinbe-

finden, aber eine richtige Beurteilung der Depotinsulinwirkung ist deswegen kaum möglich, weil wiederholte Nichteinhaltung der Kostvorschriften als wahrscheinlich anzunehmen ist.

Fall 11. A. N., weiblich, 65 J., Hausfrau (Kr.Gesch. I/2928/38).

Patientin befindet sich schon seit mehreren Jahren wegen ihres Diabetes mellitus in unserer klinischen Behandlung. Sie bekommt jeweils bei einer Nahrungsmenge von 400 g Gemüse, 100 g Brot, 40 g Hafer, 125 g Milch, 125 g Obst, 100 g Fleisch, 50 g Fett, 2 Eier (bei 976 Kal. 116 g Kohlehydrate enthaltend), in 3 Injektionen 25 E. Insulin, wobei sich die Blutzuckerwerte im allgemeinen an der oberen Grenze der Norm bewegten. Es bestand dabei keine Acetonurie und keine meßbare Glycosurie. Patientin wird nun auf Depotinsulin umgestellt und zwar erhält sie bei ihrer alten Kost 10 E. in einer Injektion. Die Blutzuckerwerte bleiben in denselben Grenzen, wie schon oben angegeben, trotzdem die Patientin jetzt körperliche Arbeit verrichtet. Nach der Entlassung kommt die Patientin 6 Wochen lang täglich zur Nüchternblutzuckerwertbestimmung in unsere Klinik. In dieser Zeit bewegen sich die Blutzuckerwerte, ohne daß je Saccharum im Urin nachzuweisen war, im allgemeinen zwischen 170 mg% und 190 mg%. Auf Bayer-Surfen-Insulin, das die Patientin einmal probeweise nahm, will sie schmerzhafte Quaddeln bekommen haben.

Bei der kritischen Überprüfung der vorstehend mitgeteilten Krankheitsberichte glauben wir folgendes sagen zu können:

Bei Fall 1) handelt es sich um einen leichten Diabetes, der mit hypophysärer Fettsucht kombiniert ist. Bei der Umstellung vom einfachen Insulin auf Depotinsulin ist eine leichte Verbesserung der Blutzuckerwerte gegenüber dem Insulin zu beobachten. Die verabreichte Depotinsulinmenge ist dabei geringer als die Einfachinsulinmenge. Im Gegensatz zur Behandlung mit dem Einfachinsulin ist das Körpergewicht der Patientin bei der Behandlung mit dem Depotinsulin nicht gestiegen. Dieser leichte Diabetes war also „absolut geeignet" zur Depotinsulinbehandlung. Die Kohlehydrattoleranz konnte verbessert werden. Die Einstellung auf Depotinsulin selbst erfolgte, wie in allen anderen Fällen erst nach diätetischer Einstellung über

den Umweg der Einfachinsulinbehandlung. Es brauchte dabei nur anfangs etwa $^2/_3$ der Einfachinsulinmenge als Depotinsulin gegeben werden, wobei dann dem Steigen oder Sinken der Blutzucker entsprechend die Depotinsulinmenge vermindert oder vermehrt wurde. Eine freiere Kost war in diesem Fall bei der Verwendung von Depotinsulin möglich. Bei der ambulanten Weiterbeobachtung blieb das günstige Resultat erhalten.

Der zweite Kranke, der als mittelschwerer Diabetes mellitus anzusehen ist, zeitigte ein ähnliches Ergebnis; allerdings läßt hier der Verlauf erkennen, daß die Um- und Einstellung auf Depotinsulin infolge hypoglykämischer Reaktionen besonders überwacht und mehrfach geändert werden mußte. Das Eintreten hypoglykämischer Reaktionen in den Morgenstunden ist ja gewiß so zu erklären, daß aus dem gesetzten Insulindepot dauernd Insulin abgegeben wird und daß auch in denjenigen Zeiten, in denen nur ein geringer Insulinbedarf vorliegt, wenn nämlich der Organismus die Kohlehydrate der letzten Mahlzeit bereits verarbeitet hat. Daraus ergibt sich die Forderung nach einer genauen Feststellung nicht nur der notwendigen Insulinmenge, sondern auch der Lebens- bezw. Eßgewohnheiten der Patienten. Diese Bauersfrau, die wir als 2. Fall beschrieben, nahm ihre letzte Mahlzeit mit Vorliebe abends um ½18 Uhr, um bereits zwischen 19 und 20 Uhr zu Bett zu gehen. Sie müßte also draußen entsprechend ihrem Tagesablauf bedeutend früher, also nicht erst um 9 Uhr vormittags ihre einmalige Depotinsulininjektion bekommen, sondern bereits bedeutend früher, damit das Depotinsulin auch abends seine Hauptwirkungskraft abgegeben hat. So traten denn auch, nachdem die Patientin angewiesen war, abends gegen 23 Uhr nochmals eine halbe Semmel zu sich zu nehmen, keine hypoglykämische Reaktionen mehr auf. Vorher konnten wir bei der Patientin zwischen 4 und 5 Uhr morgens hypoglykämische Reaktionen beobachten, die aber bei der Patientin nicht so intensiv waren, wie sie in der Literatur beschrieben sind.

Bei Fall 3) machten wir bezüglich der nächtlichen Wirkung ähnliche Erfahrung, auch hier mußte spät abends noch eine halbe Semmel (20 g) zugegeben werden. Es ist sehr beachtlich, daß sich auch hier, trotz der eigenmächtigen Diätfehler, durch die Verwendung

des Depotinsulins eine Nivellierungstendenz der Blutzuckerwerte fand, die also günstiger zu bezeichnen ist, als bei der Verwendung von Einfachinsulin.

Fall 4) zeigt eine ganz komplikationslose Umstellung vom gewöhnlichen auf das Depotinsulin. Die Blutzuckerwerte blieben zwar leicht erhöht, aber sie ließen sich auch nicht mit dem Einfachinsulin verbessern. Auch hier ist, wie in den vorliegenden Fällen, das Einheitenverhältnis von Depotinsulin zu Einfachinsulin wie 2 : 3. Die Vorteile des Depotinsulins: Einmalige Injektionen bei verminderter Einheitenmenge treten klar hervor.

Fall 5) ist wiederum ein leichter Diabetes mellitus, der in eindrucksvoller Weise die Vorteile des Depotinsulins zeigt. Auch hier erfolgt genau wie bei Fall 1 bei der Verwendung des Depotinsulins eine Verbesserung der Konstanz des Blutzuckers als bei Einfachinsulinbehandlung. Die verwendete Einheitenmenge beträgt wiederum $^2/_3$ des Einfachinsulins. Bei gutem Allgemeinbefinden konnten wir den Kranken 10 Tage nach der Umstellung auf Depotinsulin nach Hause entlassen.

Der Fall 6), wiederum ein mittelschwerer Diabetes mellitus, war kompliziert durch ein Pleuraempyem und eine Parulis. Wir beobachten auch hier wieder eine hypoglykämische Reaktion bei der Verwendung des Depotinsulins in den frühen Morgenstunden, was wohl wiederum mit der Lebensweise des Patienten, in seinem Beruf als Landwirt, zusammenhängt, der gewohnt war, früh zu Bett zu gehen und früh aufzustehen. Außerdem mußte dieser Patient sich vorübergehend nach der allgemeinen Essensausgabe im Krankenhaus richten. Es ist hier auch neben der Änderung des Kostplans auch noch eine Änderung in der jahrelang gewohnten zeitlichen Einteilung der Hauptmahlzeiten bei der Bewertung des Depotinsulin-Erfolges zu berücksichtigen. Eine geringe Glykosurie trat sowohl bei der Insulinbehandlung wie bei der Depotinsulinverwendung auf, die aber wegen ihrer geringen Intensivität als unwesentlich zu betrachten ist.

Fall 7) kam praecomatös mit einem hohen Blutzuckerspiegel in unsere Behandlung. Hier wäre die Anwendung des P.Z.-Insulins

wegen der stark protrahierten Wirkung zur Beseitigung des praecomatösen Zustandes nicht angezeigt gewesen. Vielmehr müssen wir anfangs gewöhnliches Insulin intravenös und subcutan verabfolgen. Bei der Insulinverwendung ist eine gewisse Glycosurie bestehen geblieben, die nach der Umstellung auf Depotinsulin jedoch zum Schwinden gebracht werden konnte.

Bei dem achten unserer Patienten, der nur zur Depotinsulinumstellung erneut in klinische Behandlung kam, mußte zunächst eine Erhöhung der früher gegebenen Insulinmenge erfolgen, hier lag eine Ketonurie vor. Auch hier sehen wir nach der Umstellung auf Depotinsulin eine wesentliche Verbesserung der Blutzuckerwerte gegenüber der früheren Insulingabe, allerdings liegen sie immer noch über der Norm. Ebenso bleibt eine unbedeutende Glycosurie bestehen, die aber bei der Schwere dieses Falles in Kauf genommen werden kann.

Fall 9) zeigt ähnlich wie Fall 7 die Umstellung eines Patienten, der im Coma diabeticum bei uns aufgenommen wurde und deshalb zunächst größere Mengen gewöhnlichen Insulins bekommen mußte. Die Ein- und Umstellung bei der jugendlichen, schweren Diabetikerin war sehr schwierig, aber auch hier führte die Protamin-Zink-Insulinbehandlung zum Erfolg. Trotz der normalen Blutzuckerwerte blieb eine leichte Glycosurie vorhanden.

Ebenfalls einen schweren Diabetes mellitus stellt der Fall 10 dar. Die Blutzuckerwerte blieben bei der Verwendung von Insulin und Depotinsulin immer erheblich über der Norm. Es zeigt sich aber, daß mit einer einmaligen Depotinsulingabe in 24 Stunden zumindest das gleiche erreicht werden konnte, wie mit dem Einfachinsulin. Eine Glycosurie konnten wir bei diesem Fall nicht beobachten. Die Nivellierung der Blutzuckerwerte trat bereits 3 Tage nach der Umstellung ein.

Fall 11) ist ein leichterer Diabetes mellitus, der sehr gut mit Depotinsulin einzustellen war. Bemerkenswert ist hier, daß das P.Z. Insulin Degewop, das wir immer verwendeten, gut vertragen wurde, während auf Bayer-Surfen-(Depot)-Insulin schmerzhafte Quaddeln entstanden. Weiter konnten wir während der Verwen-

dung des Surfen-Insulins beobachten, daß die Konstanz, die wir bei der Verwendung von P.Z.-Insulin hatten, hier nicht so groß war. Die aufgetretenen Quaddeln sind deswegen bemerkenswert, weil das Surfen-Insulin „Bayer" eiweißfrei ist und bei seiner Anwendung nach den Erfahrungen Umbers (Deutsche medizinische Wochenschrift 1938 Nr. 29) Reizerscheinungen und allergische Reaktionen nur selten gesehen wurden. Weiter ist interessant, daß parallel zu jeder Aufregung ein Ansteigen des Blutzuckers eintrat, der jeweils in seiner Höhe zu einer entsprechenden Glycosurie führte.

Die mitgeteilten Befunde erstreckten sich auf eine Auswahl leichter, mittelschwerer und schwerer, bis ins Coma führender Diabetesfälle bei Erwachsenen. Ein Teil war noch mit anderen Erkrankungen kombiniert. Bei dieser Auswahl ist trotz der verhältnismäßig geringen Anzahl der untersuchten Fälle ein Urteil über die Depotinsulinverwendung wohl erlaubt. Die Kranken durften sich, was noch bemerkt sei, nach Maßgabe ihres Berufes im Krankenhaus so weit als möglich beschäftigen, sodaß wir annehmen dürfen, daß unsere Feststellungen auch für die Ansprüche des beruflichen Lebens dieser Kranken ihre Richtigkeit haben werden.

Auf Grund unserer auf längere Zeitabschnitte sich erstreckenden Untersuchungen können wir zu folgenden Erfahrungstatsachen und Schlüssen bei der Verwendung von P.Z.-Depotinsulin kommen:

Vorbedingung für die Depotinsulinbehandlung ist eine genaue diätetische Einstellung der Diabetiker. An und für sich eignen sich alle Formen des Diabetes mellitus zur Depotinsulinbehandlung, dagegen kommt beim Coma diabeticum nur die Verwendung des Einfachinsulins in Frage, wobei jedoch ein Zusatz von Depotinsulin gegeben werden kann. Auch sonst halten wir es für notwendig in jedem Falle zunächst die Behandlung mit Einfachinsulin zu beginnen, um dann mit einer Menge von etwa $^2/_3$ der Einheiten des gewöhnlichen Insulins auf Depotinsulin überzugehen. Diese Zahl kann aber nicht als strikte Norm angenommen werden, sondern muß jeweils dem Einzelfall angepaßt werden. Es sind dabei in den ersten Tagen die Blutzuckerschwankungen zu beachten, die nach der Umstellung fast immer eine Tendenz nach zunächst niedrigeren Werten und dann anschließend zu höheren Werten zeigen. Es ist zu beachten, daß ein Abklingen dieser Schwankungen abzuwarten ist. Die Tole-

ranz konnte in den meisten Fällen verbessert werden, in den übrigen Fällen blieb sie gleich. Eine Ausscheidung von Zucker im Harn soll bei der Depotinsulinbehandlung schwerer Fälle nicht unter allen Umständen vermieden werden und es ist gewiß auch nicht in allen Fällen zweckmäßig, bei der Depotinsulinbehandlung unter allen Umständen Zuckerfreiheit des Urins erzielen zu wollen, da sonst hin und wieder hypoglykämische Reaktionen auftreten können. Bezüglich der Verteilung der Kohlehydratmenge ist zu sagen, daß auf alle Fälle abends eine gewisse K.H.-Mindestmenge gegeben werden muß, aus Gründen, die bereits angeführt worden sind, und daß unter Umständen spät abends noch eine Zugabe von K.H. zu erfolgen hat. Man wird die Gesamtkohlehydratmenge zweckmäßigerweise auf etwa 5—6 Tagesportionen verteilen, das heißt Zwischenmahlzeiten einschieben, wie das unter anderem von Schüpbach (Bern) [(Helv. med. Acta 5/1938)] ebenfalls empfohlen worden ist. Eine wesentliche Vermehrung der Gesamtmenge darf also auch nicht erfolgen, wenngleich kleinere Schwankungen gut vertragen wurden. Die Einstellung auf Depotinsulin kann und darf nur in der Klinik durchgeführt werden, da in dieser Zeit unbedingt eine äußerst sorgfältige Überprüfung des Blutzuckerspiegels und Harnzuckerausscheidung (etwa 2—3mal täglich) erfolgen muß. Soweit wir unsere Patienten nach der Entlassung aus der Klinik weiter beobachten konnten, blieben die Beobachtungen (Nüchternblutzuckerwerte) die gleichen, wie wir sie während der stationären Behandlung machten, auch brauchte eine Änderung der Depotinsulinmenge in keinem Falle erfolgen. Die Verminderung der Injektionszahl wurde von allen Kranken als sehr angenehm empfunden, über besondere Schmerzhaftigkeit der Injektionen wurde nicht geklagt.

Es ist nun notwendig, unsere Erfahrungen mit denen zu vergleichen, die hierüber von anderer Seite gemacht wurden. Arbeiten liegen in großer Zahl bereits vor. So unter anderem, um nur einige zu nennen, von Joslin, Hagedorn, Umber, Störring und Glet, Falta, Constam, Heinsen, Reinwein, Kepler, Rudy, Taubenhaus, Wagner und Bansi. Weiter sind noch die Veröffentlichungen von Robers und Stoll, Banse, Schlomka, Becker-Freysing und Veiel, sowie Ammon und Schüpbach anzuführen.

Joslin berichtet in seinem Referat „Schwierigkeiten bei der Anwendung von Protamin-Zink-Insulin" in der Amer. med. Assoc. 1938/110/90, daß er bei 38 Diabetikern, bei denen von anderer Seite bereits versucht wurde Protamin-Zink-Insulin statt gewöhnlichem Insulin zu verwenden, besonders auf drei Schwierigkeiten stieß. So hatte z. B. eine Patientin, die sich schon über 10 Jahre mit gewöhnlichem Insulin bei drei Injektionen täglich behandelte, sich an eine freiere Kost angepaßt. Da sie nun weiter an dieser Kost sehr stark hing, und beim Protamin-Zink-Insulin sich diese Kost nicht aufrechterhalten ließ, mußte sie zu ihrem alten, früher von ihr verwendeten Insulin zurückkehren.

Bei fünf weiteren Patienten, die sehr schwere körperliche Arbeit leisten mußten, traten während der schweren Arbeit hypoglykämische Reaktionen auf, die jedoch durch Extramahlzeiten leicht behoben werden konnten.

Die dritte Schwierigkeit in der P.Z.-Insulinbehandlung erblickte Joslin darin, daß manchmal stärkere Glycosurien auftraten, für die eine Ursache nicht festgestellt werden konnte.

Joslin äußert sich dann weiter über das P.Z.-Insulin dahingehend, daß es allmählich bessere Resultate bringen dürfte, da man ja auch mit der Zeit die Schwierigkeiten mit der Umstellung vom Einfachinsulin auf das Depotinsulin besser meistern lernt. Einen Klinikaufenthalt zur Umstellung betrachtet er im allgemeinen als nicht unbedingt erforderlich, nur bei alten Diabetikern ist dies unumgänglich notwendig, um sie mit den pathologischen Reaktionen des mit P.Z.-Insulin behandelten Menschen bekannt zu machen, da ja die Reaktionen beim P.Z.-Insulin „zwar sehr selten, aber um so stürmischer verlaufen."

Von denjenigen Patienten, die ohne vorhergehende Insulinbehandlung sofort auf P.Z.-Insulin eingestellt wurden, brauchte keiner auf gewöhnliches Insulin umgestellt werden. Im allgemeinen wurden außer den oben genannten Schwierigkeiten, die bei einzelnen Patienten auftraten, keinerlei weitere beobachtet.

Taubenhaus berichtet über die Verwendung des P.Z.-Insulins bei Diabetikern, die Komplikationen aufweisen. Er beobachtete, genau so wie wir, daß auch unter der Depotinsulinbehandlung bei Komplikationen starke Blutzuckerschwankungen bei leichter Glycos-

urie auftreten können. Nach Behebung der Komplikationen konnte mit der P.Z.-Insulinbehandlung wohl eine Herabsetzung der Blutzuckerwerte erzielt werden, jedoch blieben geringgradige Schwankungen weiter noch bestehen und ferner auch die schon erwähnte leichte Glycosurie. Es sind diese Beobachtungen also in Parallele zu setzen zu denjenigen unserer Fälle. Umber, Störring und Glet berichten über größere Versuche, um ein brauchbares Insulin mit protrahierter Wirkung zu finden. Am ehesten glaubten sie Erfolg zu haben mit Insulinen, denen vasokonstriktorische Mittel wie Adrenalin, oder Hypophysenhinterlappenhormone beigefügt waren. Ihre klinische Prüfung jedoch ließ den Erfolg vermissen. Dagegen sahen sie bei der Verwendung der P.Z.-Insuline „Degewop" und „Novo" günstige Erfolge, ebenso aber auch von dem Surfen-Insulin „Bayer". Sie berichteten weiter, daß die wesentlichen Vorteile des P.Z.-Insulins in einer Verminderung der Injektionszahl, einem allgemein geringeren Insulinverbrauch, einer besseren Nivellierungsmöglichkeit des Blutzuckers und einer Lockerung der Diätvorschriften liegen. Wie aus unseren Ausführungen hervorgeht, können auch wir auf Grund unserer Erfahrungen uns diesem Urteil anschließen. Falta geht in seinem Bericht über das P.Z.-Insulin davon aus, daß verschiedene Patienten auf Insulin überhaupt verschieden ansprechen. Er weist auf seine eigenen Untersuchungen hin, in denen er Insulinresistenz und Insulinempfindlichkeit scharf trennt. Er rechnet Diabetiker mit pyknischer Konstitution, hohem Blutdruck und geringer Neigung zur Bildung von Ketonkörpern zu den zur Insulinresistenz neigenden, während die Insulinempfindlichkeit meist beim akuten, jugendlichen Diabetes mellitus mit niedrigem Blutdruck und Neigung zur Ketonurie besteht. Bei Coma diabeticum lehnt Falta eine vollständige Behandlung mit P.Z.-Insulin grundsätzlich ab. Er berichtet weiter von einer Toleranzverbesserung und Verringerung der Insulineinheitenzahl. Weiter spricht er von einer Kohlehydratumgruppierung in den Tagesmahlzeiten, entsprechend den mehrmals täglich festgestellten Blutzuckerwerten. Bei nervösen Patienten lehnt er Depotinsulin grundsätzlich ab.

Kepler berichtet über 400 mit P.Z.-Insulin behandelte Diabetiker. Er teilt sie entsprechend ihrem Habitus in 2 Gruppen ein und zwar in Kinder, Jugendliche und Astheniker bis zu 45 Jahren einer-

seits und in fettsüchtige Erwachsene, sowie Kranke über 45 Jahren andererseits. Gut sprach die zweite Gruppe auf Depotinsulin an, während die erste Gruppe mit gewöhnlichem Insulin besser zu behandeln war. Die tagsüber bestehende Glycosurie bei mit P.Z.-Insulin Behandelten bei sehr guten Blutzuckerwerten beobachtet Kepler ebenfalls und nimmt an, daß die Glycosurie nicht gesundheitsschädlich ist. Wir konnten allerdings bei unseren, zwar an Zahl geringeren Fällen, nicht beobachten, daß die erste Gruppe schlechter reagiert habe; unsere beiden jugendlichen Kranken ließen sich gut auf P.Z.-Insulin einstellen. Kepler gibt noch an, daß auch vor Operationen das P.Z.-Insulin indiziert ist. Bei Acidose und Coma läßt sich nach Kepler die Behandlung mit Einfachinsulin durch Zugaben von P.Z.-Insulin gut ergänzen, eine Ansicht, die auch Umber vertritt, der von uns aber bisher nicht ohne weiteres zugestimmt werden kann.

Auch die übrigen angeführten Autoren kommen zu ähnlichen oder gleichen Schlüssen, wie sie bisher angeführt und auch von uns gemacht wurden. Es stellt somit das P.Z.-Insulin eine äußerst wertvolle Bereicherung in der Behandlung des Diabetes mellitus dar, die viele Vorzüge gegenüber dem Einfach-Insulin aufweist, das jedoch allerdings seine Stellung in der Behandlung des Diabetes durchaus noch nicht verloren hat, da es bei gewissen Zuständen, die raschen Wirkungseintritt fordern, weitergegeben werden muß. Aber in der Dauerbehandlung des Diabetes mellitus erweist sich das Protamin-Zink-Insulin dem einfachen Insulin doch als überlegen.

Zusammenfassung.

Es wird an 11 klinisch behandelten und teilweise ambulant weiter beobachteten Kranken mit Diabetes mellitus untersucht, ob das Protamin-Zink-Insulin gegenüber der Behandlung mit Einfach-Insulin Vorteile aufweist. An Hand der Krankengeschichten und der von uns gemachten Beobachtungen zeigt sich, daß diese Frage zu bejahen ist. Kein Patient zeigte eine Verschlechterung bei der Umstellung auf das P.Z.-Insulin, ein großer Teil jedoch eine Verbesserung der Toleranz und des Befundes. Die Hauptvorteile der Be-

handlung mit Protamin-Zink-Insulin sind: Nur einmalige Injektion täglich, Verringerung der Insulinmenge (um etwa 20—25% des Altinsulins), freiere Diät und bessere Nivellierung der Blutzuckerwerte, und damit auch geringere Gefahr hypoglykämischer Erscheinungen.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Stepp für die gütige Überlassung des Themas und Herrn Dr. med. habil. Oberarzt A. Böger für Übernahme des Referates und seine liebenswürdige Mithilfe meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Schrifttum.

1. Ammon, R., „Erfahrungen mit Depotinsulin". Med. Woch. 1938, S. 1388.
2. Bansi, H. J., „Erfahrungen und Ergebnisse mit verschiedenen Verzögerungsinsulinen in der Diabetesbehandlung". D. Med. Welt, 1938, S. 1359.
3. Becker-Freysing und Veiel, „Die Vorteile eines Insulins mit Depotwirkung usw.". Die Med. Welt, 1938, S. 1354.
3. Constam, „Erfahrungen mit Protamin Zink-Insulin usw.". Schweiz. Med. Wochenschrift 1938, Nr. 20.
5. Falta, „Über PZ-Insulin". Klin. Wochenschrift 1938, Nr. 28.
6. Hagedorn, C., „Fortschritte in der Insulintherapie". Schw. Med. Wochenschrift Nr. 3, 1938.
7. Heinsen und Reinwein, „Über die Behandlung von Zuckerkranken mit Protamin-Zink-Insulin". D. Med. Wochenschrift 1938, S. 325.
8. Joslin, „Schwierigkeiten bei der Anwendung von Protamin-Zink-Insulin". J. Americ. med. Assoc. 1938, *110*, 90.
9. Kepler, „Klinische Erfahrungen mit Protamin-Zink-Insulin". J. Americ. med. Assoc. 1938, *110*, 92.
10. Maier-Weinertsgrün, D. Prag, „Erfahrungen mit Depotinsulin". Deutsche Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Band 1/38.
11. Rudy, „Klinische Erfahrungen mit verschiedenen Modifikationen von Protamin-Zink-Insulin". Endocrinology 1937, *21*, 554.
12. Schüpbach, A., „Zur Diabetestherapie mit Protamin-Zink-Insulin". Helv. med. Acta 5 (1938) S. 5.
13. Taubenhaus, M., „Über Protamin-Zink-Insulin". Klin. Wochenschrift 1938, Nr. 28.
14. Taubenhaus, M., „Über Protamin-Zink-Insulin und refraktärer Diabetes". Wien. Arch. Inn. Med. 1938, Bd. 62, H. ", S. 55.
15. Umber, Störring und Glet, „Klinische und ambulante Erfahrungen mit verschiedenen Insulinpräparaten an 250 Fällen". Klin. Wochenschrift 1938, Nr. 6, S. 190.
16. Umber, „Über Erfolge der Depotinsulinbehandlung". Deutsche med. Wochenschrift 1938, Nr. 29.
17. Wagner, „Die Anwendung des Zinkprotamininsulins in der Behandlung des Diabetes mellitus von Kindern und Jugendlichen". Wien. med. Wochenschrift 1938, Nr. 13.

Lebenslauf.

Als Sohn des Polizeibeamten Christian K r a m e r und seiner Ehefrau Elise, geb. I g l wurde ich am 25. Januar 1911 in München geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich die Volksschule und Realschule, um 1932 an der Luitpold-Oberrealschule München die Reifeprüfung abzulegen. Anschließend studierte ich elf Semester an der Universität München Medizin. Ende 1937 legte ich das ärztliche Staatsexamen an dieser Universität ab. Das Medizinalpraktikantenjahr verbrachte ich 1938 an der Chirurgischen Universitätspoliklinik und an der I. Medizinischen Klinik der Universität München. Am 31. Dezember 1938 erhielt ich meine Bestallung als Arzt.